FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1941 N° 3

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

PAR

Raymond VOEGTLIN
Né le 8 Mai 1914, à MULHOUSE (Haut-Rhin)
Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Des méthodes prophylactiques antimorbilleuses

Président : M. FORSTER, Professeur

LYON
BOSC Frères M. & L. RIOU
IMPRIMEURS-ÉDITEURS
42, Quai Gailleton, 42
—
1941

DES MÉTHODES PROPHYLACTIQUES ANTIMORBILLEUSES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1941 N°

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

PAR

Raymond VOEGTLIN
Né le 8 Mai 1914, à MULHOUSE (Haut-Rhin)
Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Des méthodes prophylactiques antimorbilleuses

Président : M. FORSTER, Professeur

LYON
BOSC Frères M. & L. RIOU
IMPRIMEURS-ÉDITEURS
42, Quai Gailleton, 42
—
1941

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. A. FORSTER ❋ ⚜ I.
Assesseur	G. SCHAEFFER ❋ ⚜ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

Clinique médicale B	MM. AMBARD ❋ ⚜ I.
Embryologie et Tératologie	ANCEL ❋ ⚜ I.
Clinique neurologique	BARRE ❋ ⚜ I.
Histologie	BOUIN ❋ ⚜ I.
Clinique O. R. L.	CANUYT ❋ ⚜ I.
Anatomie	FORSTER ❋ ⚜ I.
Clinique chirurgicale A	N...
Chimie biologique	NICLOUX ❋ ⚜ I.
Hygiène et Bactériologie	OBERLING ❋ ⚜ A.
Clinique dermatologique	PAUTRIER ❋ ⚜ I.
Clinique psychiâtrique	PFERSDORFF ❋ ⚜ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ❋ ⚜ I.
Clinique gynécologique et Accouchements	REEB ⚜ I.
Clinique infantile	ROHMER ❋ ⚜ I.
Physiologie	SCHAEFFER ❋ ⚜ I.
Pharmacologie et Médecine expérimentale	SCHWARTZ ⚜ I.
Médecine légale et Médecine sociale	SIMONIN ❋ ⚜ A.
Hydrologie et Climatologie	VAUCHER ❋ ⚜ I.
Physique biologique	VLÈS ❋ ⚜ I.
Clinique chirurgicale B	WEISS ❋ ⚜ A.
Clinique médicale. A	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie	MM. ARON ❋ ⚜ I.
Anatomie	BELLOCQ ❋ ⚜ I.
Anatomie pathologique	GÉRY ⚜ I.

CHARGES DE COURS ET AGREGES

MM. CALIOT
GUNSETT ❋ ⚜ I.
KAYSER ⚜ A.
ROMEY ❋ ⚜ A.
TULASNE

MM. FONTAINE ⚜ A.
HANNS ❋ ⚜ I.
JUNG
KELLER ⚜ I.
KLEIN
REISS ⚜
WAITZ ⚜
WARTER

MM. GELMA ❋ ⚜ I.
HUMBERT ❋ ⚜ A.
KREIS ⚜ A.
WOLF ❋ ⚜ A.
THIVOLLE ⚜ A.

CHARGES D'UN COURS COMPLEMENTAIRE

M. ROEDERER ⚜ I. M. MEYER Marcel ⚜ I. M. SIMON ❋ ⚜ A. M. ADLER ⚜ A.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. CHAVIGNY ❋ ⚜ I. M. STOLZ ❋ ⚜ I. M. WEILL ❋ ⚜ I.

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MES PARENTS

A MON FRERE ET A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FORSTER

Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Directeur de l'Institut d'Anatomie

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. HANNS

Agrégé de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Strasbourg

qui a bien voulu nous guider de ses conseils. Nous ne saurions trop l'en remercier et nous le prions de bien vouloir accepter l'expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VAUCHER

Directeur de l'Institut d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie

qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse. Qu'il en soit vivement remercié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AMBARD

Professeur de Clinique Médicale

qui fut notre maître d'internat. Nous avons, durant notre séjour dans sa clinique, pu apprécier la clarté de ses exposés et l'acuité de son sens critique. Nous le remercions de la bonté qu'il n'a cessé de nous témoigner.

A MES JUGES

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT LYONNAIS

qui m'ont cordialement accueilli au milieu d'eux.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

DES MÉTHODES PROPHYLACTIQUES ANTIMORBILLEUSES

INTRODUCTION

La rougeole tient dans l'ensemble des fièvres éruptives une situation bien particulière due au fait qu'on en minimise trop facilement les conséquences et qu'on lui accorde un certain caractère de banalité. Parfois même cette notion est ancrée dangereusement dans l'esprit de celui qui débute dans la vie médicale. Et pourtant, en connaissance des faits, on peut affirmer que la rougeole n'a cessé de poser un important problème tant clinique que thérapeutique.

Dans tous les domaines la puissance de notre thérapeutique s'est amplifiée, les bornes de notre champ d'action ont reculé, nous donnant ainsi contre la maladie une assurance tranquille qui nous fait aller trop souvent au relâchement dans notre effort de mieux connaître.

Il est remarquable par ailleurs de constater combien l'impulsion donnée à une méthode est tributaire nécessairement de la gravité universellement reconnue de l'affection qu'elle doit combattre, tout comme elle dépend trop souvent de sa facilité même d'application.

Dans cet ordre d'idées, la rougeole, si l'on peut dire, a joué de malheur. Il faudrait, pour faire comprendre toute l'importance d'une méthode trouvée par Nicolle et Conseil, et aussi pour convaincre de l'injustice du sort qui lui a été réservé, préciser ces quelques points.

« C'est un préjugé de croire que la rougeole est une maladie fatale qu'il vaut mieux que l'enfant subisse quelles que soient les conditions dans lesquelles il se trouve (entassement, saison, etc.) et qu'on ne doive pas la lui éviter. La rougeole est une maladie sérieuse ». (Nicolle et Conseil, 1921, Arch. Inst. Past. Afr. Nord).

L'on sait que portant sur un organisme vigoureux au-delà de la période critique de première enfance, la rougeole manifeste une histoire clinique qui permet un pronostic satisfaisant, abstraction faite de facteurs contingents tels un génie épidémique grave ou la concomitance malheureuse d'une épidémie associée. Le contage morbilleux est le fléau de la prime enfance et nul mieux que ceux chargés des soins aux tout petits, dans les crêches, les garderies, les préventoria, les dispensaires, les services hospitaliers infantiles, ne sait combien l'enfant est une proie facile à la rougeole et à son cortège. Exception faite des premiers mois de la vie chez un nourrisson issu d'une mère ayant eu une rougeole, et qui bénéficie par là même d'une immunité absolue au cours des trois premiers mois et d'une immunité relative au cours des deux mois suivants, l'on peut dire que

celui-ci contracte inévitablement l'infection morbilleuse la première fois qu'il est mis en contact avec son agent. Il se trouve que ce jeune organisme est malheureusement le terrain le plus apte à développer les conditions qui assombrissent le pronostic.

Tout d'abord, chez l'enfant jeune, et ce fait n'est pas spécifique de la rougeole, puisqu'il a été constaté et vérifié pour des affections à agents bacillaires susceptibles d'un contrôle bactériologique, le mode réactionnel peut fréquemment être atypique, tant dans un sens de bénignité, il est vrai, que dans celui des formes graves, hyperpyrétiques, stupéfiantes.

Ensuite, et c'est là le point capital, le jeune être vient à la lutte sans armes, presque livré au sacrifice devant la maladie qui s'empare de cet organisme vierge dont les tissus n'ont pas appris la défense.

Et cependant ce n'est pas tant l'absence de celle-ci contre le virus morbilleux lui-même qui est à retenir que la défaillance des moyens devant les agents mêmes qui font la gravité de la rougeole en greffant sur elle les complications tant redoutées.

Que ce soit sous une forme typiquement avérée, que ce soit sous forme de ces infections larvées, à épisodes multiples menant graduellement et d'une façon presque occulte à une réaction efficace des tissus, l'organisme ,nous le savons, se forge contre l'infection la cuirasse de l'immunité. Mais la clinique nous le montre, que peut opposer le tout jeune à l'action conjuguée de la rougeole d'une part, des pyogènes, des agents de la broncho-pneumonie, de la coqueluche, de la diphtérie, de la grippe d'autre part ?

Et quand bien même l'âge aurait permis à la victime de s'enrichir d'un potentiel réactionnel, la rougeole n'est-elle pas par excellence la maladie anergisante ?

Le sujet est frustré de son capital immunitaire, ses humeurs et son reticulo endothélium défensif sont privés momentanément d'un pouvoir patiemment acquis : des réactions vaccinales sont différées, des réactions d'agglutination, de déviation du complément, des phénomènes d'allergie sont négativés, démontrant amplement les modifications importantes d'un terrain tenu par la rougeole.

Comment dès lors l'enfant pourrait-il résister à cet ennemi qui le mine par l'intérieur et ouvre les portes aux invasions néfastes de toutes espèces. Ces phénomènes ont tant d'importance qu'ils n'ont pas seulement des conséquences graves chez l'enfant, mais qu'ils jouent au même titre chez l'adolescent, voire l'adulte. Nous n'insisterons pas sur le danger que peut représenter une rougeole chez une femme enceinte, chez le débilité, tout comme par ailleurs nous nous passerons de rapporter l'expérience que nous a offerte la médecine militaire chez des adultes nécessairement de constitution robuste. Nous avons là des preuves statistiques, des preuves d'études cliniques et expérimentales isolées montrant abondamment que les faits fondamentaux de la physiologie pathologique de l'infection morbilleuse justifient l'importance de tout moyen susceptible de parer à sa marche ou d'éviter son éclosion.

Et nous en venons au dernier point préliminaire justificatif de la portée de la découverte de Nicolle et Conseil.

Leur méthode était donnée primitivement comme prophylactique d'essence purement passive. Mais bientôt il apparut que la souplesse dans l'application laissait espérer que le caractère immunitaire passif pouvait être mitigé d'une réaction efficace de l'organisme dont le bénéfice se révéla stable et durable. C'est ainsi que fut définie la séro-atténuation, c'est sous leur égide que fut conçue la séro-vaccination. N'est-ce pas par eux en effet que fut mis en évidence tout le parti qu'on pouvait tirer d'un procédé dont, de prime abord, la marche épidémiologique de la rougeole laissait entrevoir les déficiences ?

Et ne serait-ce que de se reporter à cette marche en ses grandes lignes, l'on comprendrait pourquoi, devant la rougeole, la séroprophylaxie devait, pour réussir, fournir la totalité de ses possibilités.

Nous savons qu'elle présente une période d'incubation de 10 jours, libre de toute manifestation et avérée non contagieuse, période menant à une invasion considérée comme la phase capitale dans la détermination de la contagiosité. Le danger réside bien dans cette période d'invasion où le sujet est pris soudainement par les manifestations morbides dans le temps même où son organisme essaime au maximum le germe causal, contaminant à une vitesse prodigieuse tous ceux qui, dans son entourage, lui offrent leur réceptivité (Nicolle et Conseil, 1911, Blacke et Trask). Et dès lors est-ce une lutte dans le

temps jusqu'à l'échéance du diagnostic qui marquera le point d'arrêt à l'expansion ultérieure de l'agent morbide.

Assurément en période épidémique, en présence d'un cas primaire diagnostiqué, le catarrhe oculo-nasal et ses corollaires ne sauraient manquer de provoquer chez le praticien les décisions prophylactiques classiques. N'est-il pas certain que l'exploitation immédiate et complète de l'alarme déclenchée par le cas primaire peut assurer à l'heure actuelle la possibilité de l'extinction d'une épidémie avant même la déclaration de celle-ci ?

Mais il reste un point faible, nous l'avons exprimé, c'est le cas primaire.

Aura-t-on suffisamment exprimé l'idée donnant l'épidémie rougeoleuse comme explosive essentiellement, montrant que d'une apparition brusque, de laquelle vainement on cherche les ascendants, on tombe dans un foyer constitué dont l'étendue est fonction du milieu touché : enfants, centres hospitaliers, casernes, milieux pauvres, milieux ruraux, forte densité de population, état sanitaire régnant antérieurement, etc...

Il apparaît de la sorte que quelles que soient les dispositions d'ordre hygiénique prises dans un milieu donné, vu l'ignorance dans laquelle nous sommes de certains facteurs déterminants de la prime genèse de l'épidémie morbilleuse, nous devons admettre un pourcentage fatal de cas pour lesquels les moyens biologiques dont nous pouvons disposer sont inopérants. Ces cas ont essaimé à partir de l'agent

primordial selon une intensité en rapport avec les variables citées, grevant lourdement encore la statistique des léthalités.

Dès lors toute méthode qui apporterait le bénéfice acquis par ailleurs par la pratique vaccinale, toute méthode conférant l'immunité active complèterait heureusement la portée pratique de la prévention par la séroprophylaxie. Ce point de vue a été l'objet des recherches de tous ceux qui ont contribué à la perfection de la méthode séroprophylactique et de ses promoteurs en particulier. Des possibilités effectives nous ont été ouvertes par la suite sans avoir mené jusqu'à présent à cette définition dans l'emploi qui fut le gage du succès dans la lutte contre la variole, la diphtérie, le tétanos, la typhoïde.

Dans cette thèse, nous nous proposons d'essayer de montrer les tentatives qui ont été faites dans la recherche d'un moyen préventif antimorbilleux. Nous parlerons des travaux de Nicolle et Conseil qui, les premiers, ont mis au point une méthode de prophylaxie passive qui a été à la base de toutes les recherches ultérieures. Puis nous passerons en revue les différentes recherches qui tendent à aboutir à une immunité semi-passive ou active. Nous tenterons enfin de définir la méthode qui, dans l'état des connaissances actuelles, paraît être préférable par la précision de ses indications et l'efficacité de son action.

CHAPITRE I

MÉTHODE DE NICOLLE ET CONSEIL

Nous n'engloberons pas dans cette étude des méthodes prophylactiques antimorbilleuses celles dont la valeur propre s'était attirée de l'hygiéniste anglais Brownlee la conclusion désabusée : « l'unique moyen de protection est l'immunité conférée par la première atteinte ». Et pourtant l'on ne saurait ignorer, pour être complet, l'existence de pratiques qui sont restées d'utiles compléments des méthodes biologiques actuellement en cours : la déclaration obligatoire, la méthode de Milne, la création des boxes individuels dans les établissements hospitaliers, création des services de douteux dans les hôpitaux à grand transit, dispositions scolaires, consultations pour les parents et proches des rougeoleux hospitalisés, dispositions spéciales prises pour l'isolement des rougeoles compliquées, rôle capital de l'assistante sociale ou de l'infirmière visiteuse dans les milieux à forte densité menacés par l'épidémie morbilleuse.

A coup sûr on doit les appliquer de façon stricte et systématique ; mais leur valeur est bien relative, et quand on songe à la gravité de certaines épidémies

de rougeole, elles nous paraissent une arme bien peu efficace.

Le fléau morbilleux saisit infailliblement tout ce qui n'a pas gagné, à quelques exceptions près, il est vrai, la sauvegarde de la première atteinte, et contre lui nous sommes loin d'avoir ce bénéfice des ans mis en évidence pour des affections telles que la scarlatine ou la diphtérie. Le sujet reste perpétuellement neuf, « le caractère absolu de la réceptivité de l'homme vis-à-vis de la rougeole, après la première année de la vie, reste une loi valable » (Debré et Jeannon, 1926, La Rougeole).

Et peut-être est-ce bien en face de cette réelle fatalité greffée dans la détermination de son épidémicité que la découverte des vertus des sérums de convalescents prend, pour la rougeole essentiellement, toute sa signification.

1° Historique de la méthode

Après des recherches expérimentales effectuées en 1911, après divers essais d'immunisation active, Nicolle et Conseil apportaient, le 12 avril 1918, devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, une expérience réalisée par eux deux ans auparavant, à Tunis, avec un complet succès. Il s'agissait de la première tentative de prévention par sérum de convalescent, effectuée dans une famille de 4 enfants, dont les 3 aînés avaient la rougeole et dont le plus jeune, grâce à cette prévention, resta indemne.

Cette relation sembla dès l'abord n'avoir aucune répercussion dans les milieux atteints par cette communication et les années suivantes virent cette impulsion novatrice émigrer de notre pays et porter des fruits bientôt remarquables en Amérique d'abord, en Allemagne ensuite.

Aux Etats-Unis, D.L. Richardson et Hilary Connor, reproduisant la méthode sur 12 cas, décidaient d'emblée de sa propagation rapide dans les principaux centres américains. Les services publics prirent leur part dans son extension, deux grands centres pourvoyeurs de sérum étant créés à New-York et à Chicago. Entre temps étaient expérimentalement repris et vérifiés par Blacke et Trask les principes du procédé.

Corrélativement sur le même continent naissait un foyer qui devait se révéler extrêmement fécond par la suite, dans l'étude des méthodes antimorbilleuses, le centre de Rio de Janeiro, avec Torres et Pacheco.

A la fin de 1919, le pédiatre bavarois Degkwitz mettait son emprise sur la découverte de Nicolle et Conseil, la précisant et l'améliorant, l'expérimentant lui-même et suscitant dans toute l'Allemagne son emploi intensif, déterminant sa propagation jusque dans les grands centres de l'Europe Centrale. Il offrait de la sorte une confirmation éclatante de la découverte des deux savants de notre Institut Pasteur. A son nom s'accolent ceux de médecins qui, rapidement, firent autorité universelle en la matière : Pfaundler, Zchau, Rietschell, von Torday, Kütter,

Glaser et Müller, avec une statistique résultant de 1.700 cas en 2 ans, pour lesquels on n'aurait compté que 3 % d'échecs.

Entre temps, en France, il faut le dire, l'intérêt témoigné était des plus discrets. « Ces intéressantes recherches, poursuivies avec passion de l'autre côté du Rhin, avec une certaine timidité de ce côté-ci, doivent retenir l'attention des pédiatres », écrivait Comby en 1922.

La littérature des années d'après-guerre n'offre en effet guère de publications marquantes, si ce n'est une double publication de Nicolle et Conseil dans la Revue tunisienne des sciences médicales, puis dans les Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord, portant sur 4 nouveaux cas probants.

Les années 1922 et suivantes marquent le réel début d'un élan qui s'avéra par la suite magnifique. La genèse en apparaît dans une série d'articles dont le tout premier, de P.-L. Marie, paru dans la Presse Médicale en mai 1922, réalise une parfaite mise au point de ce qui avait été effectué jusqu'à cette date dans le domaine de la prophylaxie antimorbilleuse. Sa conclusion se résumait en un conseil, celui d'appliquer exclusivement et hardiment le méthode de Nicolle et Conseil.

Les mêmes conclusions se retrouvaient peu après dans des publications de Nobécourt et Paraf d'une part, de Comby d'autre part. Ainsi étaient publiés en quelques mois, en France, trois articles qui devaient susciter bientôt une brillante émulation et

décider d'un essor qui se traduisit tant dans les réalisations pratiques que dans les recherches personnelles.

La Société Médicale des Hôpitaux de Paris, l'Académie de Médecine, la Société de Pédiatrie entendent les communications des plus ardents partisans: de Jong, Et. Bernard, Broca, Ravina, Harvier, de Brun, Decourt, J. Bertrand, H. Bonnet, Méry, Gastinel, Lereboullet, Renault, Weissmann-Netter.

Sous leur impulsion, le côté pratique du problème prend lui aussi de l'ampleur, dans la compréhension de cette nécessité pour le praticien d'avoir, en réponse à tout appel, le précieux sérum. Les centres de distribution naissent de la sorte à l'image de ceux de l'étranger, quoique sur une échelle bien plus réduite. Parallèlement, dans les milieux les plus menacés par la rougeole, les succès appréciables se signalent : à l'hôpital Claude-Bernard, à l'hôpital Bretonneau, aux Enfants-Malades, à l'Asile de Médan, aux crèches des Hôpitaux de Paris et de Lyon.

L'expérience résultant de cette vaste application devait être recueillie en 1926 par Debré et Joannon qui, après un article d'ensemble inséré en 1923 déjà dans la Revue d'Hygiène, faisaient paraître en 1926 un traité complet touchant essentiellement la séroprophylaxie de la rougeole.

« L'intérêt éveillé par la question nouvelle de l'immunisation sérique, malgré les 10 années écoulées et d'importantes découvertes scientifiques, n'a pas pu franchir le seuil de l'expérimentation... la ques-

tion demande encore une propagande active ne... seulement dans le public, mais même dans le milieu médical », pouvait conclure en 1929 le pédiatre polonais Wl. Mikulowski après un tour d'horizon récapitulatif de la question.

Ce ne sont certes pas un manque de bases scientifiques ou un doute élevé sur les avantages pratiques de la méthode qui seraient à invoquer dans une « recherche de responsabilité », mais plutôt les difficultés soulevées par le seul problème d'une organisation rationnelle bénéficiaire non seulement pour des établissements ou groupements, mais aussi pour le praticien lui-même. Il y a là un irrésolu et matériel et psychologique ainsi que nous le verrons par ailleurs.

Cependant, et pour ne limiter notre attention qu'aux réalisations françaises, les Hôpitaux des principales villes de Facultés organisaient des laboratoires dont dépendaient et auxquels fournissaient à la fois les services infantiles essentiellement. Des publications se signalent sporadiques, à Paris surtout, sans qu'apparaisse la revue d'ensemble témoignant d'une extension large dans des milieux extra-hospitaliers.

A la veille de cette guerre, le Docteur B. Loewenberg qui avait créé en 1930 avec le Professeur Borrel le Centre de Sérums de Convalescents de Strasbourg, mentionnait, dans un article portant sur la prévention de la rougeole, l'existence en France de treize centres de récolte de sérum.

2° Principe de la méthode

Pour en venir au corps même du débat, disons dès maintenant en note préliminaire qu'il n'est pas dans nos intentions d'exposer dans toute son ampleur le conditionnement de la prophylaxie par le sérum de convalescents. Il y a lieu certes de réserver dans l'ensemble de cette thèse la place qui, entre toutes autres méthodes, lui revient de droit. Mais nous croyons de plus d'intérêt de ne retenir que les points essentiels et litigieux relatifs aux indications d'une part, aux moyens d'application efficace et universelle d'autre part.

L'aperçu même le plus superficiel nous mène à considérer que spontanément se dessinent deux tendances distinctes.

Le sérum vecteur d'immunisines n'agit pas seulement par un phénomène passif ; à celui-ci l'organisme ajoute en effet quelque chose ; bien que les immunisines importées n'aient sur l'infection envahissante qu'une influence neutralisante, comme le disent Debré et Joannon « du conflit entre le sérum et le virus résulte une certaine immunité active ». Le degré de celle-ci dépendra tant de la puissance du sérum que du stade auquel la maladie est touchée.

Il est difficile de donner avec précision un aperçu de ce que peut être cette « réaction biologique », mais il est permis d'en inférer des conclusions empiriques mais certaines. Ces conclusions, d'après ce que nous avons dit, relèveront d'un double point de

vue suivant que l'on considère la portée immédiate de cette action sur l'éruption menaçante, ou que l'on s'attache à retenir la portée lointaine sous forme du bénéfice immunitaire permanent retiré de ce conflit.

1° L'introduction du sérum dans un organisme en incubation de rougeole aura des répercussions bien distinctes suivant que cette administration se fait dans les tous premiers jours ou après un temps suffisant au virus morbilleux pour affirmer sa vitalité en dépit de l'apport d'immunisines.

C'est ainsi que pour une quantité donnée, dont nous mentionnons les valeurs en fonction de l'âge et de bien d'autres facteurs, l'on peut assurer l'abortion totale et certaine d'une rougeole quand l'injection est faite *au cours des quatre ou même cinq premiers jours de l'incubation.* Pour la même quantité de sérum on aboutit à une rougeole de caractère modifié mais bénigne dans son évolution à condition que l'injection s'effectue *du cinquième au huitième jour. Au delà du huitième jour* d'une incubation que l'on admet de la valeur d'une décade, la quantité indiquée ne donnerait aucun résultat d'ordre général mais réaliserait ce que Debré, Bonnet et Broca ont appelé « le phénomène d'inhibition locale de l'éruption », consistant en une absence d'éruption dans la zone cutanée correspondant au territoire d'injection.

Au delà du premier jour d'invasion les doses de la valeur de celles qui sont données communément comme prophylactiques n'ont sur la maladie aucune action ou générale ou locale et la rougeole se déve-

loppe absolument typique, ce qui prouve l'absence de toute action *curative* de l'immunsérum.

Enfin, et le cas est à retenir puisque son occurrence n'est pas impossible dans des injections en séries administrées à des collectivités supposées contaminées et aussi du fait de l'intérêt immunitaire comme nous le verrons, l'on ne saurait passer sous silence les effets *d'une injection réalisée avant même la date de contamination.* C'est ainsi que l'administration du sérum *jusqu'à dix jours avant cette date* est susceptible d'éviter toute éclosion de l'infection.

Tels sont les faits les plus marquants touchant les effets directs que peut avoir le sérum de convalescents sur une rougeole en instance.

2° Mais il est des effets à longue portée dont les répercussions ne sont pas moins intéressantes et fécondes. Une question primordiale que se posaient tous ceux qui réalisaient une séro-abortion était la durée de l'immunité obtenue. L'on conçoit l'importance de la réponse quand on songe que la réalisation de cette abortion se fait avec prédilection dans le milieu hospitalier où l'infection est constamment menaçante. Les avis sont partagés mais réalisent cependant une uniformité conclusive autour du chiffre de trois semaines (Debré, Zchau, Torday, Comby). Degkwitz, Karelitz supposent trente jours au maximum. Il est donc bien entendu qu'au delà de ce délai le sujet récupère sa réceptivité intégrale ne laissant plus déceler chez lui aucun effet résiduel du sérum reçu.

Toutes différentes sont les suites lointaines d'une

injection donnée soit au cours des septième et huitième jours de l'incubation, soit avant même le contact infectant. Rapidement on mit en évidence que si l'injection tardive était dénuée du pouvoir empêchant absolu et laissait se développer une rougeole modifiée bénigne, elle avait en contre-partie la vertu précieuse de laisser à celui qui avait présenté cette forme d'infection une immunité durable et suffisante pour réaliser presque toujours une sauvegarde parfaite lors d'épidémies ultérieures.

De même une semblable immunité, quoique moins solide et stable, pourrait se retrouver à la suite d'une contamination survenant chez un sujet doté précédemment de sérum. La résultante en serait ici aussi un certain état réfractaire à l'infection future occasionnelle.

Ainsi nous apparaît que sont loin d'être semblables les sommes d'action des immunisines sériques sur l'agent de la rougeole. L'organisme réalise une réelle immunisation active de part et d'autre de cette zone rigide dans les limites de laquelle s'effectue une prévention pure.

De cet ensemble de constatations se dégage la confirmation du principe énoncé en début du chapitre, aux termes duquel sont nettement mis en opposition la séro-prévention absolue et la séro-atténuation.

En marge de ces notions essentielles de physiopathologie donnons un rapide aperçu technique de chacune de ces deux méthodes.

*
* *

3° Technique de la méthode

Le sérum sera recueilli sur des sujets remplissant des conditions d'âge et d'état de santé aisément concevables. Tout d'abord il est un âge minimum à fixer. L'on se gardera de prendre le nourrisson, l'enfant en première enfance pour une double raison. D'une part pour des difficultés relevant de la prise même du sang, d'autre part pour le fait de cette inaptitude générale des tout jeunes à produire rapidement et en quantité suffisante les anticorps (Pierre Bruso, 1929, in *Riv. di Clin. Ped.*). Debré et Joannon proposent la dixième année comme limite inférieure.

Le sujet sera reconnu ensuite convalescent d'une rougeole certaine et l'on éliminera tous ceux qui présenteraient une suspicion de récidive rougeoleuse, ceux-ci étant sans doute « mauvais fabricants d'anticorps ».

Seront éliminés tout naturellement les sujets dont un examen clinique appuyé des méthodes diagnostiques sérologiques n'aura pas prouvé la santé parfaite et l'absence de syphilis, tuberculose, paludisme. Enfin le temps passé entre la prise et l'utilisation du sérum nous assurera que le sujet n'était pas en incubation de maladie infectieuse lors du prélèvement.

A quel moment par rapport à l'infection passée devra se faire la prise ? Ce problème consiste à fixer la courbe faite par la teneur en immunisines du sérum à partir du moment de la chute pyrétique.

Il est établi que cette courbe va en croissant pro-

gressivement jusqu'à son maximum qui est au septième jour. Un niveau se manifeste du septième au dixième jour, qui se résoudra ensuite en une lente décroissance s'accusant le quatorzième jour, pour aboutir le trentième jour à une valeur qui est destinée à rester à peu près fixe au cours des mois et années à venir, valeur égale environ à un tiers, parfois un quart de celle maxima du septième jour. Il s'ensuit que la période optimale est celle qui s'étend entre le septième et le dixième jour suivant la défervescence.

Le sang sera prélevé suivant les méthodes usuelles de prise de sang, prises d'un volume moyen de 50 à 60 cc. avec matériel vaseliné et rigoureusement stérile (Nicolle et Conseil, 3 juillet 1920, *C. R. de la Soc. de Biol.*). Divers dispositifs ont été proposés par la suite aux résultats également satisfaisants : dispositif de P. Teissier, seringues à transfusion, voire même ventouses scarifiées.

Avant son emploi, la matière première ainsi obtenue subira diverses manipulations visant à fournir un sérum stérile, aussi actif que possible, de longue conservation. Si les méthodes usitées diffèrent dans les détails, voici dans leurs grands traits les règles générales.

Le sérum est décanté, testé au Wassermann puis stérilisé. La stérilisation est réalisée soit par chauffage, soit par addition de solutions antiseptiques. Le chauffage à 56° se fait en deux temps de 40 minutes à 24 heures d'intervalle (Nobécourt et Paraf), en une fois à 56° durant une heure (Toomey), en une fois à 48° durant 30 minutes (Neisser).

Les antiseptiques employés peuvent être : une solution d'acide phénique à 5 pour 100, soit à 0,5 pour 10 cc. (Degkwitz), une solution du tricrésol à 0,25 pour 100 (Richardson, Connor). Ces pratiques stérilisantes seront suivies d'ensemencements de contrôle et avant de mettre à la glacière, on ne manquera pas de faire les mélanges des différents sérums pour bien avoir la garantie d'action du produit employé, étant donné une certaine irrégularité de la teneur en immunisines des différents sérums.

En fin de préparation, les ampoules sont mises à la conservation en glacière pour une durée dont la longueur n'a pu être fixée d'ailleurs. Nicolle et Conseil parlaient de 2 ans, Toomey (1926) estimait à 8-12 mois le délai le plus lointain.

Nous en venons à la question de doses, question qui fut résolue dès même la toute première tentative par Nicolle et Conseil. Par la suite il fut confirmé que l'expérience primitive constituait l'exemple même de la parfaite administration séroprophylactique.

Un double facteur est à la base de la détermination du montant de cette dose. D'abord celle-ci sera d'autant plus élevée que le sujet est avancé en âge, celui-ci étant en correspondance avec le poids moyen ; ensuite une majoration est à prévoir si l'on donne l'injection tardivement, vers le 5e, 6e, 7e jour par exemple, toujours avec l'espoir de réaliser une séroprévention absolue.

Un essai de constitution d'unité a été fait par Degkwitz, qui se révéla manquer de souplesse. Cet auteur partait d'une base de 2 cc. 5, qu'il appelait

« unité préventive » suffisante pour protéger un enfant de moins de 4 ans. Seulement on était obligé, à mesure que l'âge augmentait, de procéder par fractions d'unités, ce qui n'était guère fait pour simplifier les choses.

Debré et Joannon proposent les règles suivantes :

3 cc. jusqu'à l'âge de 3 ans, puis, à partir de cet âge, l'on ajoute 1 cc. par année jusqu'à 15 ans. Le plafond atteint dans cette augmentation serait de 20 cc.

Karelitz, en 1927, donnait l'échelle que voici :

Jusqu'à 3 ans on donnera en I. M.

5 cc. du 1er au 4e jour ;

10 cc. du 5e au 7e jour.

Au-delà de 3 ans :

10 cc. du 1er au 4e jour ;

15 à 20 cc. du 5e au 7e jour.

Debré, actuellement, utilise des doses sensiblement plus fortes :

Pour un enfant d'un an : 5 cc. ;

Pour un enfant de deux ans : 6 cc. ;

Pour un enfant de trois ans : 7 cc.

Il y a lieu d'insister sur le besoin d'une majoration toutes les fois que l'abortion est tentée dans des conditions défavorables (maladies associées), quand on a un doute sur la valeur du sérum employé (défaut de plurisérum ou prélèvements tardifs), quand l'action est engagée trop tard. Ainsi sera-t-on amené à doubler ou tripler la dose régulière.

Tel nous apparaît le côté strictement technique de la séro-abortion avec la sécheresse qu'un tel exposé porte nécessairement en lui-même. Nous y joindrons le développement connexe de la séro-atténuation.

*
* *

Ce qui avait paru aux premières recherches un échec de la méthode séroprophylactique, l'apparition d'une rougeole à vrai dire discrète en dépit de l'injection effectuée, devait rapidement se révéler comme une éventualité souhaitable à la portée longue et féconde.

Ainsi la séro-atténuation gagna une individualité, devenant entre les mains de Debré, Ravina, Bonnet, une méthode aux règles et aux indications spécifiques. Par elle on désire aboutir à un résultat non plus négatif par la suppression d'un danger, mais positif par l'obtention d'une réaction que l'on est certain de pouvoir maîtriser. Cette obtention n'est pas une résultante fatale d'une méthode même strictement réglée. Toutefois, pour nous éviter d'entrer dans des détails d'espèce, bornons-nous à constater que cette pratique ne saurait justifier une abstention au nom de risques supposés. Bien au contraire, c'est plutôt la prévention absolue qui constitue l'échec. Quant à l'apparition d'une rougeole d'intensité entière, c'est une éventualité extrêmement rare, si tant est qu'elle existe.

Sa réalisation en principe consiste à administrer à un cas choisi et cliniquement connu, entre les 6e et

8e jours, une dose de sérum égale à celle qui réaliserait l'abortion dans les cinq premiers jours ; ou bien encore, mais là la certitude du résultat n'est plus une garantie, l'injection de doses inférieures (1/2 ou 1/3) aux doses de l'abortion lors même des jours du début d'incubation.

Une pareille dose d'immunisines frénatrices déterminera ce qu'on est convenu d'appeler une rougeole modifiée, admirablement décrite par Debré et Joannon, aux termes essentiels que voici : « Incubation prolongée de 12 à 31 jours, diminution ou suppression des catarrhes, atténuation ou absence de l'éruption, moins d'intensité ou durée plus brève de la période fébrile, persistance d'un excellent état général, absence d'anergie vis-à-vis de la tuberculine, absence de complications ».

C'est en pleine confiance qu'une telle éventualité sera attendue en réponse à l'injection réalisée selon les règles données. Tous les essais ont abouti à cette conclusion unanime que l'obtention recherchée d'une rougeole sous le couvert modérateur du sérum nous met infailliblement en présence d'une symptomatologie diminuée.

Cet espoir serait permis dans les limites plus étendues encore selon certains auteurs.

« Torday, Zchau, Glaser et Müller pensent que l'on peut quand même injecter du sérum à partir du 8e jour : si cette injection un peu tardive ne préserve pas sûrement les enfants, elle atténue leur rougeole » (Comby). La même idée se dégage de la thèse de Guy Fric (Paris, 1932).

Quel que soit l'effet obtenu directement sur la rougeole incubée, il est important d'insister sur le fait que la valeur des immunisations actives recherchées est en rapport avec l'intensité de la modification de l'infection. Et sur ce point, nous terminerons par ces lignes de Broca, Bonnet et Debré : « Si la rougeole a été modifiée par l'injection préventive du sérum au point qu'elle s'est simplement traduite par une élévation passagère de la température, des catarrhes insignifiants, quelques taches d'allure morbilleuse qui n'ont été visibles sur les téguments que 48 ou 24 heures, ou moins encore, l'enfant, l'année suivante, pourra être atteint d'une rougeole véritable ». (Soc. Méd. Hôp., 1930).

CHAPITRE II

METHODE DE RIETSCHELL-DEGKWITZ

1° Prophylaxie par sérum d'ancien rougeoleux

Si la moisson du succès apportée par les premières expériences était grande, on voyait déjà s'affirmer la gêne qu'entraînait la rareté du sérum actif. L'unanimité s'était faite spontanément, touchant également l'absolue nécessité de continuer l'effort pour assurer sa pleine extension, et le besoin de supprimer les difficultés qui en bridaient l'utilisation intensive.

Rapidement on avait établi l'évolution du taux d'immunisines sanguines engendrant la courbe maxima au 7e jour de l'apyrexie et minima à partir du 30e. Mais dès que fut établie la persistance, en dépit du temps passé, d'une certaine valeur immunisante égale au 1/3 ou au 1/4 de la plus grande, la tentation devenait forte de mettre en œuvre ce stock quasi illimité du sérum d'anciens rougeoleux avec l'évidente condition préalable d'en majorer les doses.

Les premières réalisations avaient été dictées par les circonstances sans être l'objet d'une intention

systématique, sous forme d'un pis-aller dans des conditions qui commandaient une action. C'est en Allemagne surtout, lors de cette vaste expérience suscitée par Degkwitz, que l'on relève les premières communications bientôt sanctionnées par des résultats nombreux et constants, sous l'autorité de Rietschell principalement. Ainsi prenait place une méthode définie dans son application et son utilisation et justifiant, croyons-nous, une mention spéciale.

L'utilisation du sérum d'anciens rougeoleux trouvait un sérieux appoint défensif dans des arguments biologiques certes irréfutables et de valeur. Ce sérum, auquel on avait au premier abord dénié toutes qualités, devait se montrer à certains égards jouir de capacités dont était dépourvu celui que l'on pouvait prélever sur le convalescent jeune ; en même temps il apparut que sa déficience immunitaire n'était aucunement de règle.

Il est un fait d'immunologie bien assuré depuis longtemps, aux termes duquel le taux d'anticorps développés dans un organisme, en conséquence d'une certaine maladie infectieuse, peut subir des augmentations occasionnelles toutes les fois qu'une nouvelle atteinte, même extrêmement minime, est réalisée au moyen de l'antigène correspondant. Il existe une disposition spéciale, fruit d'une première atteinte, grâce à laquelle le potentiel réactionnel gagne un pouvoir particulier lui permettant, lors d'agressions réitérées, d'engendrer rapidement les immunisines alors même que celles-ci pouvaient avoir complètement disparu.

Ce fait d'ordre général se trouve valable pour la rougeole également, et il gagnerait même en étendue si se trouvait vérifiée l'hypothèse que tout état infectieux sans spécificité morbilleuse serait susceptible d'augmenter dans les mêmes mesures le taux immunitaire garant contre la rougeole. L'organisme posséderait la vertu d'augmenter indistinctement en bloc son complexe défensif à l'occasion d'une impulsion quelconque.

A l'énoncé de ces faits il nous serait inutile d'insister sur la portée simplement pratique que de telles conditions peuvent engendrer. Nul ne sera mieux désigné en effet pour donner son sérum que celui même qui se trouve à portée de la demande : parent, frère, sœur, infirmière, médecin.

Mais là ne se limitent pas les avantages. Le fait de prélever la matière première sur d'anciens rougeoleux laisse penser que les immunisines antimorbilleuses ne seront pas les seules à venir entre nos mains. Nous gagnons d'un seul tenant non pas seulement un moyen spécifique, mais tout un jeu de moyens. C'est un capital polyvalent que nous offrons à celui que la rougeole menace de priver de sa réaction du fait de l'anergie.

Ces arguments devaient valoir dans les efforts des auteurs qui spécialement s'étaient attachés à ce chapitre. Si Rietschell dégagea le premier les arguments en faveur de cette méthode, c'est en France qu'ils furent mis en pleine lumière par Godlewski, Debré et Joannon, Cros-Decam. Godlewski avait fait paraître les premières publications, Debré et Joannon,

Bonnet et Cros-Decam faisaient en 1925 une communication importante devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Cros-Decam, en 1926, reprenait l'ensemble dans sa thèse. Par eux furent établies les doses utiles ainsi que les statistiques comparatives avec l'usage du sérum de convalescents.

Pour aboutir à des préventions semblables à celle de la méthode de Nicolle et Conseil, d'après ce qui a été dit du taux des anticorps, nous nous attendrons à rencontrer des chiffres nettement augmentés. Aucune règle absolue n'a été édictée, ce qui nous mène à citer les auteurs.

Debré et Joannon estiment qu'il faut quadrupler la dose normale de sérum. Ainsi, pour un enfant de 3 ans, on s'en tiendra à 12 cc. La dose maximale serait de 25 cc. En même temps que ces doses, les auteurs recommandent instamment le mélange des sérums pour parer à une inégalité fatale des valeurs.

Debré actuellement quintuple la dose.

Karelitz utilise les quantités suivantes :

jusqu'à 3 ans : 25 cc. ;

au delà de 3 ans : 30 à 40 cc.

Seulement tous ces auteurs sont unanimes à dire que si les conditions d'application restent semblables, les résultats n'ont pas cette constance presque infaillible.

Voici les pourcentages donnés pour les cas où est recherchée la séro-abortion :

75 % de succès ;

20 % de séro-atténuation ;

5 % de rougeoles bénignes non modifiées.

Comby donne jusqu'à 50 % d'échecs.

Quoi qu'il en soit, ces données ne devraient pas nous dissuader d'un procédé qui, on ne saurait vraiment l'ignorer ,ne peut avoir la portée de celui de Nicolle et Conseil. Il convient d'insister sans doute sur les inconvénients des doses représentant un volume important pour un enfant, sur l'incertitude du résultat aux échecs partiels, mais aussi nous nous devons d'insister sur le fait que la place réelle de cette méthode n'est concevable que comme un complément de la prophylaxie par le sérum de convalescent. C'est comme telle qu'elle se justifie.

Toutes les fois que de grandes demandes sont imposées en disproportion avec le maximum de ce que pourrait fournir un centre hospitalier, toutes les fois que le cas menacé ne demande pas impérieusement l'abortion absolue et pourrait supporter impunément le risque d'une atténuation, toutes les fois surtout que la mise en rapport avec un centre fournisseur est impossible, on mettra en œuvre cette méthode.

*
* *

Dire que l'utilisation du sérum d'anciens rougeoleux a fait depuis les premiers essais quelques progrès est certes bien difficile.

En présence de l'insuffisance de sérum de convalescents, il a été proposé de combiner celui-ci au sérum d'anciens rougeoleux. Ainsi, sous un volume acceptable, aboutissons-nous à un produit actif encore, et en complément le doterons-nous d'autres avantages immunitaires.

Le mélange se fait en proportions variables suivant les apprécitions individuelles et selon les quantités de sérum disponibles. Une proportion heureuse consisterait, par exemple, prenant pour base la dose classique de sérum de convalescents, à multiplier par cinq le volume complémentaire qui serait donné sous forme de sérum d'anciens rougeoleux.

Par ailleurs, on a cherché à parer à l'inconvénient des volumes importants auxquels nous soumettent les doses efficientes de ce sérum, pour trouver, partant de lui, des dérivés concentrés qui supplanteraient le sérum de convalescents et résoudraient en même temps le difficile problème de l'approvisionnement. Des recherches dans ce sens sont actuellement en cours sous la direction du Professeur Debré.

2° Prophylaxie par le sang d'ancien rougeoleux

Il est des circonstances où devant une menace épidémique soit chez un tout petit, un malade, soit dans la crainte de la terrible association d'une coqueluche, d'une broncho-pneumonie, l'on soit amené à utiliser la pratique qui réalise la vraie méthode d'urgence dans cet ordre d'idées, à savoir l'administration du sang total pris à un sujet pouvant fournir ce secours : convalescent ou, à défaut, ancien rougeoleux.

Sans entrer plus avant dans les détails, on voit ce qu'une telle façon d'agir tient du moyen de fortune. Les inconvénients en sont nombreux qui apparaissent pratiquement ou qui se déduisent des données biologiques.

Ici plus encore qu'avec le sérum d'anciens rougeoleux la quantité sera on peut dire énorme et difficilement applicable à un tout jeune enfant. Ici à un degré plus marqué encore l'infériorité qualitative est flagrante. La proportion des immunisines est moindre dans le sang total que dans le sérum, le volume des globules s'y ajoutant au volume du sérum.

Et cependant, tenant compte assurément de l'esprit très spécial qui préside à ses indications, la méthode a été exposée et justifiée. Nicolle et Conseil (*Arch. Inst. Pasteur Afr. Nord,* 1921), Lauze y ont eu recours en employant le sang de convalescents et à doses trois fois supérieures à celles du sérum.

Lesné, Godlewski (*Journ. Méd. Franç.,* 1925), Cros-Decam (*Thèse Paris*, 1926), traitent de l'emploi du sang d'anciens rougeoleux.

Les doses conseillées sont de l'ordre de dix à douze fois celles du sérum de convalescents, mais il semble que l'on puisse parer aux inconvénients d'un hématome douloureux et à résorption difficile en fragmentant la dose. Ainsi 2 ou 3 jours de suite le sujet recevra-t-il 10 ,15 ou même 20 cc. quotidiennement. Karelitz avance 75 cc. avant 3 ans et 100 cc. au delà en dose globale.

L'on devra se défendre d'attendre de la part de ce procédé une efficacité et une constance qu'il ne saura justifier même dans 50 % des cas. L'impression globale qu'il devrait laisser en nous est celle d'un moyen de fortune à la disposition du praticien hardi qui saura trouver dans cette tentative la conscience du devoir accompli.

Les méthodes groupées dans ce chapitre partagent d'ailleurs à divers titres un sort commun. En contrepartie de cette infériorité qualitative qui les grève toutes, aura-t-on pour règle dans leur application d'utiliser la dose maximale, soit unique, soit fragmentée, que le sujet pourra supporter, toutes les fois que les circonstances nous mettront en demeure de réaliser l'abortion. Dans l'attente des progrès espérés touchant une organisation satisfaisante, garderons-nous toujours, dans le souvenir de ces méthodes, la confiance d'un recours facile sinon infaillible.

CHAPITRE III

IMMUNISATION PAR LE SANG DE PLACENTA ET METHODES DERIVEES

1° Sang placentaire

Devant cette difficulté, toujours la même, à se procurer le sang précieux, on fut amené bien naturellement, entre autres expédients, à mettre en œuvre le sang placentaire prélevé chez une mère ancienne rougeoleuse. L'existence dans ce milieu des immunisines maternelles fut très tôt confirmée puisqu'elle était la condition déterminante de l'explication apportée à l'immunité congénitale transitoire.

Il est admis depuis longtemps déjà que les anticorps dont bénéficiait la mère, tant contre la rougeole, que la scarlatine ou même la coqueluche, passaient dans la circulation fœtale par voie transplacentaire. A ce titre et s'appuyant sur ces faits, certains auteurs eurent recours au sang placentaire, lui attribuant une valeur semblable à celle du sang maternel lui-même. Doulizky, à Moscou, en 1924, l'utilise comme auxiliaire du sang d'adulte. Debré et Joannon citent leurs propres essais : « Les anticorps transmis

par la mère sont souvent plus abondants dans le sérum du nouveau-né que dans le sérum maternel. On pouvait donc se demander si le sang du cordon n'était pas particulièrement riche en anticorps. Nous avons vérifié le fait et il nous a semblé exact... Mais cette dernière donnée ne paraît pas susceptible d'applications pratiques ».

Il semble que cette conclusion aurait dû, venant de ces auteurs, régler le sort qu'une semblable pratique aurait pu laisser espérer. Si son fondement théorique était vérifié, de fortes raisons psychologiques et pratiques s'y opposaient en effet.

Il fallut, en 1929, que Salazar de Souza, à Lisbonne, insistât, en se basant sur des conceptions personnelles sur la nécessité d'une révision des notions acquises sur la phyiologie du placenta pour trouver une réponse à ses suggestions. Les recherches de Lisbonne comportent une suite tenace et sérieuse d'hypothèses dérivant d'une conception très acceptable, au moins partiellement, des faits. Par ailleurs, ces recherches ont le mérite d'avoir livré à la curiosité des chercheurs un matériel inédit, nouveau venu dans l'immunologie : le sang du placenta.

Nous donnerons l'essentiel de ses conceptions, non qu'elles aient une valeur absolue, mais, comme bien souvent, l'absence d'une preuve contraire tient lieu de raison d'être.

De Souza considère le placenta comme ayant une individualité physiologique absolument distincte de celle des milieux qu'il réunit. Il se refuse à le tenir pour un filtre inerte, intermédiaire passif entre deux

milieux fluides qui font symbiose, mais soutient que le plasmodium joue un rôle actif ainsi que son épithélium ; il accorde à ces deux tissus des fonctions sécrétrices.

« Les prémisses dont je pars, dit-il, sont donc : individualité du sang du placenta avec des acides aminés de son métabolisme et d'autres produits hypothétiques de sa sécrétion interne agissant comme des antigènes non spécifiques et déclenchant la formation d'anticorps soit par la mère, soit par le fœtus, d'où production d'une immunisation non spécifique mais de groupe. L'injection de sang de placenta à un enfant aurait-il comme résultat la production d'anticorps immunisants ? J'en ai admis la possibilité et ai passé aux essais. »

Le sang placentaire apporterait, en quelque sorte, des antigènes non spécifiques développant chez l'injecté des anticorps valables tant pour la rougeole que pour les états anaphylactiques, la scarlatine. Il se fait une réelle immunisation active que de Souza définit de la sorte : « immunité active aspécifique transitoire ».

Ce que cette théorie a de vrai ce n'est pas aujourd'hui encore que l'on pourra l'établir. Retenons toutefois ce rôle complexe autant que fécond du placenta puisque des expériences certaines ont établi pour son sang : la présence d'antitoxine diphtérique, le pouvoir d'extinction de l'éruption scarlatineuse, celui d'inactiver le virus de la poliomyélite antérieure aiguë.

Le bénéfice immédiat que retire de Souza de ces données est, d'une part, l'inutilité de hautes doses,

de l'autre, un espoir, celui de pouvoir utiliser les dérivés placentaires animaux en vertu de la nature endocrinienne supposée.

Quelle qu'ait été la réponse à ses espoirs, citons les expériences en bref.

Celles-ci s'étendent des années 1929 à 1932 avec un total de 152 cas. Si les premiers essais chiffrent 100 % de succès, les suivants en avouent une moyenne de 75 %.

La récolte est faite en ballons stériles de 150 cc. et le sang obtenu ainsi est soit employé immédiatement pur ou citraté, soit soumis à une préparation : centrifugation, tyndallisation, mise en ampoule. A la suite de suppurations en 1932, puis en 1934, il complète en tyndallisant sous vapeurs de formol, ou par addition de merthiolate.

Les doses employées sont de 5 cc. en moyenne et l'auteur affirme un résultat favorable à condition essentielle que l'injection soit faite dans les 3 premiers jours d'incubation. Au delà de cette limite, la prévention absolue ne saurait être espérée sans exclure l'éventualité de rougeole modifiée bénigne. Le procédé le meilleur consisterait à donner 10 cc. en deux fois à 3 jours d'intervalle.

Enfin, quant à la durée de l'immunité, « deux mois doivent être admis comme temps maximum de garantie ».

Telle est posée la méthode de l'immunisation par le sang de placenta. Les auteurs qui s'y sont tenus ne sont guère nombreux puisque nous ne relevons en même temps, en 1932, que Finkenstein (*Journ. Am. Med. Ass.*) et Jorge (*Bull. Intern. Hyg. Publ.*).

Malgré la réalité de son efficacité, ce procédé devait rapidement céder le pas à un dérivé similaire, aux grands avantages pratiques : l'emploi des extraits placentaires.

2° Extraits globulins placentaires

Au fait l'idée de de Souza nous avait valu, plus qu'une innovation en matière de prophylaxie antimorbilleuse, un dérivatif intéressant sur la physiologie placentaire d'où, toujours à son idée, devait naître un essor fertile dans l'ordre des défenses biologiques de groupe, des réactions immunitaires polyvalentes, fruits de l'efficience d'un produit qu'il espérait en quelque sorte hormonal.

Cette idée servit de base aux recherches ultérieures de Mc Khann et Fu Tan Chu, recherches qui aboutirent à la préparation d'extraits globulins placentaires.

Dans leur première communication portant sur 43 expériences et parue en 1933, ces auteurs rappellent que les arguments qui ont incité aux recherches étaient bien ce groupe de vertus que partageaient le placenta et le fœtus d'une mère immunisée. Ils rappellent l'existence dans le sang du cordon d'anticorps de la diphtérie, la scarlatine, la poliomyélite, et, constatant simplement le fait, considérant le côté purement pratique, s'attachent à dégager du sang placentaire la partie qu'ils supposent être le support de toutes ces propriétés.

« Les faits bien établis concernant la présence

d'anticorps dans le sang du cordon ombilical laissaient penser qu'une étude de l'extrait protéique du placenta humain pourrait fournir des indications complémentaires touchant le mécanisme de l'immunité observée chez le nouveau-né, et qu'en plus des extraits pourraient être réalisés qui seraient administrés à des malades et capables de rendre des enfants momentanément moins sensibles à certaines maladies, spécialement la rougeole et la poliomyélite... Les extraits représentant une préparation concentrée de globulines du sang maternel et fœtal contenues dans le placenta, en même temps qu'une certaine protéine du tissu placentaire. »

Avant toute autre considération d'emploi ou de critique, l'indication sommaire de la méthode de préparation s'impose ; nous en empruntons les termes aux articles de Khann et Chu, de Bazan et Sujoy de Buenos-Ayres et de Irving Levitas (*Journ. Am. Med. Ass.*).

Les placentas sont recueillis dans des récipients stériles, hachés et mis à macérer dans une solution à 2 % de NaCl. Après décantation et centrifugation, est effectuée la précipitation des globulines par addition d'une solution de sulfate d'ammonium saturée à 50 %. Le précipité est redissous en solution physiologique et dialysé en poche de cellophane pour éliminer les sulfates. Finalement se fait la mise en ampoules après addition d'antiseptiques et pour certains une concentration complémentaire.

Cette suite d'opérations laisse clairement prévoir qu'elle ne peut être réalisée que par les laboratoires

spécialisés. L'initiative a été comprise dans les pays d'où nous viennent les principaux rapports. Aux Etats-Unis existe un produit de la maison Lederle, mis en commerce sous ampoules de 2 cc. A Buenos-Ayres, Bazan et Sujoy travaillent avec un extrait fourni par l'Institut régional de Bactériologie en ampoules de 5 cc.

La première expérience de Khann et Chu portait sur des injections intramusculaires de doses variant entre 4 et 10 cc., de préférence dans les 4 premiers jours, avec le résultat presque certain d'une prévention absolue, les échecs étant en général une rougeole bénigne. Les principes d'application restent dans les grandes lignes les mêmes que ceux de la méthode du sérum de convalescents.

Bazan et Sujoy, sur 79 enfants mis en expérience, indiquent 80 % de succès et 20 % de rougeoles atténuées.

Ainsi que le disent Khann et Chu, nous sommes là en présence d'un moyen que l'on pourrait mettre en ligne avec le procédé de Nicolle et Conseil lui-même. Dans son application et ses résultats, il ne ferait pas de doute que les termes sont les mêmes, que les réponses à espérer à des doses identiques sont semblables. (Irving Levitas, 1935, *J.A.M.A.*).

A la lumière de ces considérations, les auteurs semblaient pouvoir retirer de ce procédé les plus grands espoirs, posant que le côté pratique par ses améliorations de détails pourrait facilement en amener la nette supériorité. Ils nous offrent un produit de présentation agréable, efficace sous un faible vo-

lume, à réactions locales et générales modérées. Au delà même de ces faits s'ouvrent des espérances. Celles d'augmenter la concentration du produit, et celle de lui voir gagner au delà de la rougeole des domaines que ses propriétés multiples lui permettraient d'atteindre. Le grand problème de l'approvisionnement lui-même semblait résolu.

Ce ne sont jamais les conclusions les meilleures qui incitent aux convictions les plus actives. Ici encore le principe reste valable. Il apparaît bien, en effet, que l'extension du procédé ait eu ses limites fixées aux seuls foyers qui en virent la naissance. Les publications se succèdent aux Etats-Unis et en Amérique latine sous les noms de Karelitz, Greenwald, Cibils-Aguire, Goldstein, Eisenoff. Elles gagnent néanmoins l'Angleterre et touchent l'Allemagne avec Crosbie, Moeller, Sehestedt, Peters.

Il nous a paru indispensable de marquer ce que cette découverte a d'engageant puisqu'elle nous offre des avantages allant de pair avec ceux des sérums de convalescents, et qu'au surplus elle jouit de propriétés spécifiques.

3° Globulins d'immun-sérums d'adultes

C'est sous l'impulsion de Karelitz que nous entrons dans la phase la plus avancée dans le domaine des recherches qui nous occupent. Notre faveur ne saurait manquer d'être accordée à celui qui sut dégager des travaux des prédécesseurs les réalisations les plus

justes dans leur théorie et les plus avantageuses dans leur pratique.

Il n'était pas question assurément de chercher ailleurs que dans le sens de la prophylaxie passive. Bien fixé dans cette idée, cette double proposition s'offrait à lui, que le sérum de convalescents était sans contredit le produit à la plus forte teneur immunitaire, tout en étant d'une récolte délicate. Il était à la fois précieux par ses vertus et sa rareté. L'antithèse se résolvait si l'on proposait un produit qui, à activité au moins égale, offrait la quantité voulue. C'est dans cette résolution que siège le mérite de Karelitz.

Si Nicolle et Conseil lui ont fourni le titre de comparaison et l'exemple à dépasser, Khann et Chu lui ont offert le point de départ. Ce ne fut certes pas pour suivre ces auteurs dans la voie des théories mais pour retenir les avantages qu'apportait la concentration du potentiel par l'extraction du support actif, globuline ou euglobuline.

Un point de vue admis par Khann et Chu supposait l'avantage que l'on avait à prendre le placenta comme substrat à traiter, en vertu d'une concentration supérieure dans ce milieu à celle de tout autre milieu sérique humain normal. Comme le dit Karelitz, « Khann et Chu extraient la globuline du placenta humain, estimant que des corps immunisants, s'ajoutant à ceux contenus dans le sang maternel et fœtal, prennent leur origine dans le placenta ».

C'est à la réfutation formelle de ces hypothèses que s'emploie Karelitz par un article paru en 1937

dans le *Journal of Pediatries,* avant d'avancer, en 1938 (*Revue de Médecine* d'avril 1938), sa méthode de « Prophylaxie par la Globuline provenant de sérum humain d'adultes immunisés ».

Pour démontrer l'absolue identité de concentration des immunisines placentaires et maternelles, il établit un parallèle des résultats obtenus dans 64 cas entre emploi de sérum d'adultes et de sérum d'expression placentaire.

Il démontre que le « sérum d'expression placentaire », dont il détaille longuement la préparation, a des propriétés absolument superposables à celles du sérum d'adultes anciens rougeoleux.

Ayant de ce fait rejeté entièrement des avantages supposés propres aux liquides placentaires, il se reporte au parti qu'il y a à tirer la fraction globuline d'une source aussi étendue que le sang des adultes immuns.

C'est ainsi qu'en 1938 était défini l'emploi du « globulin d'immun sérum d'adulte » :

« J'arrivais à cette opinion qu'en extrayant la globuline du sérum d'adulte immunisé je pourrais obtenir une concentration d'anticorps que je répartirais en petits volumes de liquides. Bref j'arrivais à réduire à 1/6 ou à 1/10 le volume de sang d'adulte immunisé tout en conservant tous les anticorps de rougeole ». (Samuel Karelitz, avril 1938).

Il serait difficile d'exprimer plus brièvement et à la fois plus clairement un programme. Voyons-en les réalisations.

Deux préparations furent menées à bien. L'une par

concentration au 1/6, l'autre au 1/10. Cette seconde diffère de la première en ce qu'elle élimine les protéines acides afin de réduire au minimum les réactions observées avec la globuline diluée, et aussi pour réduire le volume de la solution dans toute la limite du possible.

Pour réaliser la préparation au 1/6, Karelitz dilue le sérum de plus du double avec de l'eau distillée et y ajoute en quantité égale une solution de sulfate d'ammonium à saturation. Filtrages et dialyse se succèdent, plus l'addition de phénol, éther et merthiolate. Un nouveau précipité formé est éliminé, et le produit final s'offre de la sorte à nous mis en ampoules de 2 cc. 5 et 5 cc.

2 cc. 5 de cette solution représentent 15 cc. de sérum d'adulte immunisé.

En conséquence, et tenant compte rigoureusement du rapport qui unit les deux produits, Karelitz établit des expériences comparatives qui répondirent à tous les espoirs. La réalité et l'efficacité de la concentration se révélaient, et, « en fait, en employant des solutions diluées de globulines, des résultats furent très similaires à ceux obtenus avec les volumes équivalents de sérums originaux employés dans des conditions comparables ».

La prescription des doses est calquée rigoureusement sur celle, déjà connue, du sérum d'adulte, compte tenu évidemment des valeurs de concentrations. L'on suppose de la sorte en sérum d'adulte 12 à 15 cc. jusqu'à 3 ans. Au delà, augmentation de 4 à 5 cc. par année jusqu'à la valeur limite de 60 cc.

La recherche de l'atténuation est tout aussi aisée en supposant l'administration de la moitié des quantités susdites avant le 6e jour depuis la contagion, ou bien les 2/3 ou toute la dose si l'injection est pratiquée le 6e ou 7e jour.

Karelitz réalise de la sorte une expérience portant sur 98 cas. Il nous propose un tableau statistique détaillé de 70 cas avec un bénéfice heureux de 98,5 %.

Toujours en liaison avec le Laboratoire du Service d'Hygiène de New-York et le Laboratoire de Sérum de Convalescents de Manhattan-New-York, il réalise une troisième préparation au 1/5 qui est mise en circulation sur une vaste échelle. En avril 1938 déjà 500 doses étaient sorties aux résultats encourageants. Karelitz en ayant lui-même appliqué une vingtaine dans la pratique privée.

Nous ne saurions mieux faire pour clore ce chapitre que de répéter les propres conclusions de Karelitz :

« Son emploi s'est montré efficace avec des doses facilement calculées en partant du dosage bien connu de sérum immunisant d'adulte,

on peut le préparer facilement à l'aide du sang d'adulte immunisé, que l'on peut se procurer abondamment en toute occasion, par comparaison avec le sérum de convalescents de rougeole, qu'il est difficile d'obtenir en quantités suffisantes,

cette globuline peut être préparée avec très peu de perte de pouvoir immunisant,

le volume injecté est très faible par rapport à celui d'immun sérum d'adulte et il peut être moindre que celui de convalescent de rougeole,

le danger d'infection par syphilis, tuberculose, etc., est éliminé puisque l'on n'emploie pas le sang total, les réactions sont moindres et les résultats plus uniformes que ceux que l'on observe après injection de petites doses équivalentes de solution de globuline placentaire ».

CHAPITRE IV

LES METHODES DE PROPHYLAXIE ACTIVE

Il est ingrat sans doute de mettre en suite de l'ensemble des réalisations effectives de la prophylaxie passive antimorbilleuse le disparate des vues ouvertes sur les possibilités d'une défense active. Il y a lieu cependant de ne pas en omettre la mention, si brève soit-elle, ceci tant dans le souci d'être complet que dans le désir de n'avoir pas passé sous silence une des solutions qui, dans l'avenir, pourrait être appelée à gagner d'importance.

Il semble bien que dans la recherche de cette éventualité tout ait été tenté et qu'en dehors de conceptions spécifiques, tous les principes en vigueur par ailleurs avec un plein succès aient été transposés sans grand bonheur. Trop de raisons encore s'opposent à l'obtention d'une solution rationnelle et la moindre n'est pas l'insuffisance de nos connaissances sur la nature propre du virus supposé. Si l'on tient certains éléments des phénomènes biologiques résultant du conflit entre ce virus et notre organisme, on doit avouer que l'on sait trop peu concernant sa morphologie et sa biologie. Ces déficiences grèvent lourdement les

méthodes envisagées jusqu'à présent dans l'ordre de l'immunité active.

Dans leur ensemble, il en est deux, qui ne tiennent en rien, à vrai dire, des bases classiques, mais tirent leurs principes, l'une d'un caractère épidémiologique spécial à la rougeole, l'autre des vertus du sérum de convalescents : ce sont la méthode de Ch. Hermann de New-York et la méthode de séro-vaccination.

1° Méthode de Hermann

Dès 1914, Ch. Hermann était frappé par l'immunité transitoire du nouveau-né issu d'une mère ayant eu la rougeole autrefois, et supputait le parti que l'on pouvait en tirer. Réaliser une immunisation active, c'est-à-dire durable dès les premiers mois, était certes l'idéal, puisque, de la sorte, on aidait l'enfant à franchir le pas dangereux des deux ou trois premières années. La mise en œuvre s'effectue par l'apposition sur la muqueuse nasale de mucus prélevé dans le nez d'un rougeoleux 24 ou 48 heures avant l'apparition de l'éruption. Ladite opération se fait sur un enfant robuste et sain, de mère ayant certainement eu la rougeole autrefois. Elle est indiquée aux 4e et surtout 5e mois, c'est-à-dire à la période d'extinction partielle de l'immunité congénitale.

Ainsi 40 cas étaient donnés au début. Les relations reviennent en 1925 et 1929 avec 165 cas. Le moins que l'on puisse dire, c'est qu'aucune objection sérieuse n'a pu être opposée, les conclusions de Hermann

étant des plus favorables, insistant sur la bénignité surtout.

Toutefois apparaît-il dès l'abord que la réalisation sur une grande échelle touchant des groupements de nourrissons ne saurait être envisagée. La méthode demande l'enquête sur les ascendants, la certitude du bon état de l'enfant, la facilité d'avoir à portée le virus infectant, et aussi l'assentiment des parents. Ce n'est pas là la moindre complication.

***

2° Serovaccination

Plus complexe dans son substrat biologique et partant plus délicate dans son application nous apparaît la séro-vaccination. Elle a été conçue tout naturellement en conséquence des espoirs que permettaient les vertus du sérum de convalescents. Le problème consistait à réaliser expérimentalement une réaction en parenté avec la séro-atténuation et donnant lieu aux mêmes phénomènes consécutifs. Il est établi que l'injection de sérum de convalescent précédant la contamination fait avorter la maladie tout en laissant une immunité durable. Les auteurs qui s'y sont intéressés ne sont pas nombreux et les applications qui permettraient une conclusion trop rares pour la rendre valable.

Richardson et Connor, en 1918, à New-York, donnent les premiers essais sur 3 enfants.

Ch. Nicolle, devant l'Académie des Sciences, en juillet 1923, reprend l'idée et propose « l'inoculation successive d'un sérum de convalescent (10 cc.) et 24 heures après du sang d'un rougeoleux (1 cc.). La méthode est inoffensive et l'immunité obtenue est sans nul doute plus durable. En répétant les inoculations de sang virulent, elle deviendrait sans doute définitive ». Paraf, plus tard, note des insuccès de cette méthode et en reprend une autre où il inverse le temps des injections.

Il n'appartient sans doute à personne de poser un jugement valable sur cette méthode, étant donné la rareté des essais qui en ont été faits. Il est peut-être symptomatique de l'impossibilité de donner un cours étendu à la méthode, que de voir cette discrétion dans l'ordre même des recherches. Cette constatation d'ailleurs nous apparaîtra également à la lecture des autres essais.

L'on subissait trop évidemment le handicap que représentait l'ignorance des quantités auxquelles pouvait chiffrer une dose vaccinale. Et l'expérience de deux siècles déjà a été insuffisante pour nous fixer. Que ce soit sous forme de mucus nasal, de sécrétion lacrymale, de sang, de la sérosité de scarification, assurément sous toutes les formes a été tenté ce que l'on pourrait appeler, par analogie à la variolisation, la « rougeolisation ». Nicolle et Conseil eux-mêmes s'y étaient essayés et concluaient : « Ce procédé ne pouvait être qu'un pis aller » (Acad. Sc. 1923).

Ainsi se légitimait le désir de réaliser en quelque sorte une « domestication » de l'élément infectant

dans la recherche de valeurs standard aux répercussions prévisibles.

3° Vaccination par doses diluées

Hiraishi et Okamoto, en 1921, s'attachent à une vaccination par doses diluées. Au moins ont-ils le mérite de déterminer quelle est la plus petite quantité de sang citraté de rougeoleux, prélevé en plein exanthème, capable de donner la rougeole quand on l'injecte sans tarder sous la peau de sujets réceptifs. Cette dose est comprise entre 0 cc. 001 et 0 cc. 002. Dès lors fut fixée à 1 dix millième la dose vaccinante, et la pratique semblait répondre à la théorie. La même idée est reprise par Debré et Joannon (1925-1926) avec des doses plus fortes et publiée dans leur ouvrage de 1926. En 1929 est rapportée la dernière expérience dans ce sens réalisée par Fonteyne (Pédiatrie, oct. 1929) sur le schéma donné par Debré et infirmant les raisons de la confiance qu'avaient paru engendrer les conclusions de la « Rougeole ».

4° Vaccination par virus atténué

Autant reste en suspens la question des doses diluées, autant l'est celle des formes modifiées du virus. Nicolle et Conseil y ont travaillé. Degkwitz, vers 1922, essaye des cultures, puis en 1926, soumet le virus à des séjours dans la glacière. Mais c'est indubitablement à l'Italie que revient la palme des

recherches dans ce sens et pour juger de cette vogue, d'ailleurs passagère, il suffit de feuilleter les « Pediatria » des années 1924 et 1925 relatant les publications des cliniques pédiatriques de Rome et Naples. C'est l'époque des découvertes de Caronia, après celle des essais de Savini.

Si ce dernier s'était borné à réaliser ce qu'il pensait être une diminution de virulence par chauffage à 56° ou addition de phénol à du sang prélevé chez le rougeoleux, Caronia croyait avoir isolé l'agent même de la rougeole et, partant, avait conçu la fabrication d'un vaccin. Il semble que l'essai ne se soit guère étendu, quoique se retrouvent, en 1925 et 1926, quelques publications en Allemagne, aux conclusions plus ou moins favorables (Monatschr. F. Kinderh.).

La lecture même superficielle de ce qui ne saurait être admis que comme un synoptique de la prophylaxie active de la rougeole ne manquera pas d'engendrer le même scepticisme critique que nous a laissé le détail des publications parues sur le sujet. L'essai d'un choix tomberait néanmoins sur cette rigueur des principes qui règlent la méthode de Ch. Hermann, sans omettre que nous avons mentionné auparavant celle des possibilités peut-être la meilleure, à savoir la séro-atténuation.

Que les vaccinations anti-variolique, tétanique, diphtérique, typhique soient obtenues au prix de réactions discrètes et pour certaines aspécifiques, ne saurait écarter de notre faveur ce qui nous assurerait contre le danger morbilleux, quand même cela serait au prix d'une rougeole modifiée. Brider un fléau est déjà acquérir un gage d'avenir de sa disparition.

CHAPITRE V

INDICATION ET CHOIX DE LA METHODE

Comment présenter les indications des différents procédés que nous venons d'exposer ?

La séroprophylaxie, par son essence, par la complexité de son application, ne peut être assimilée à aucune autre méthode prophylactique, sérologique ou vaccinale ; elle ne peut donc, comme nous l'avons dit, être soumise aux principes cliniques et aux dispositions légales régissant les applications prophylactiques habituelles.

L'efficacité des préventions antivarioleuse, diphtérique, tétanique, est universellement admise à l'heure qu'il est, parce que leurs résultats s'imposent ; la séroprophylaxie de la rougeole n'en est pas là ; on ne peut compter sur elle pour amener l'extinction de la maladie. En prônant la méthode nous faisons, en même temps qu'un acte de foi, une profession de modestie. La rougeole ne saurait encore être attaquée de front dans l'espoir d'une annihilation complète, mais on peut tenter de viser l'infection morbilleuse dans ses œuvres avec l'intention de les amoindrir ou les neutraliser. Il faudra que les médecins se pénètrent de cette notion quand ils appliqueront la méthode, car ils commettraient une erreur

et seraient en désaccord avec les conclusions des promoteurs, s'ils croyaient, par ce moyen, combattre systématiquement toute rougeole. C'est à « certaines » rougeoles seulement que l'on pourra et devra chercher à faire échec, et ceci donne à l'exposé des indications ses caractères essentiels.

En tout état de cause, poser les indications de la séro-abortion est chose aisée. Si les cas d'espèce paraissent multiples, du moins dérivent-ils tous de ce triple principe :

— Tout enfant qui ne ferait pas les frais d'une rougeole sera préservé ;

— Toute collectivité pour laquelle une épidémie serait un désastre, sera préservée ;

— Toute épidémie de rougeole compliquée ou grave sera combattue par la séroprophylaxie.

En vertu de ces préceptes, bénéficieront de la méthode tous ceux qui présenteront une maladie infectieuse surajoutée à la rougeole, ou seraient convalescents d'une maladie infectieuse au moment où se déclarera l'épidémie ; les enfants atteints d'une tuberculose évolutive, les dyspeptiques, les hypothrepsiques, les anémiques, les avitaminés.

De même sont intéressées les collectivités particulièrement menacées, telles les crèches, garderies, pouponnières, écoles maternelles, services hospitaliers en général et infantiles en particulier, les milieux ouvriers, les centres urbains à forte densité démographique, les centres obstétricaux. Enfin elle sera mise en œuvre avec la dernière énergie, et concomitamment à tous les moyens ordinaires de prophy-

laxie, en présence d'une épidémie de rougeole grave ou d'une association morbide ; dans ces cas il sied de mettre en œuvre des mesures draconiennes.

Plus difficile sera l'indication de la séro-atténuation. Si le bénéfice immunitaire qu'on en retire est grand, son emploi reste plutôt délicat. Peuvent être visés par elle, dans l'éventualité la plus favorable, les enfants de plus de deux ans, jouissant d'une parfaite santé, vivant dans les meilleures conditions hygiéniques, pouvant être suivis de près médicalement, soumis à une rougeole non compliquée. Seront proposés également, sur appréciation médicale motivée, des sujets ne remplissant pas les conditions d'âge ou de santé, mais que leurs conditions de vie mettent trop souvent sous la menace de contamination, et qui auraient tout à gagner à acquérir au plus tôt une immunité stable.

***

Le problème du choix entre les différentes méthodes se présente sous les trois aspects qui nous ont guidé dans notre exposé. L'exploitation de la méthode de Nicolle et Conseil, portée à l'extrême limite de ses possibilités, réalise le premier de ces aspects. L'importance qu'elle a pour nous dans l'état actuel de notre régime hygiénique veut que nous lui consacrions les mots de la fin.

La seconde série de méthodes nous offre le fruit des recherches les plus récentes, celles qui ont tenté d'atténuer la rigueur de certaines conditions du problème, celles qui, restant basées sur les mêmes prin-

cipes théoriques que la séroprophylaxie, ont visé à la préparation plus parfaite dans son approvisionnement, son exécution et sa présentation. La dernière en date, celle du « globulin d'immun-sérum d'adulte » semble à l'épreuve répondre aux termes conditionnels posés par son auteur : Karelitz. Le procédé n'a encore été expérimenté qu'outre-Atlantique, mais cela ne saurait certes dissuader de le joindre en meilleure place auprès du sérum de convalescents dont il partagerait ainsi les principes d'indication.

Reste le troisième point : la question de la prophylaxie active. Si celle-ci devenait réalisable, le reste du problème ne se poserait même plus, la séroprophylaxie elle-même passant au second plan. Le tableau que nous en avons esquissé est, pour cause, extrêmement succinct et décevant. Son existence se justifiait par le souci de faire le point sur l'état actuel de cette question, pour laisser en définitive au lecteur la conviction que le succès de détail et l'indication trop complexe ne sauraient s'accorder à l'esprit actuel d'une lutte anti-morbilleuse.

Cette revue d'ensemble nous ramène donc infailliblement à la « clef de voûte » de la prophylaxie antirougeoleuse, sur laquelle reposent les conceptions de toutes les autres formes des méthodes : la prévention par le sérum de convalescents. Tant est précise l'exactitude des principes dont elle procède, qu'elle a gardé l'excellence de son rang après vingt années d'expériences et de recherches. Comment reconnaître aux méthodes de Rietschell, Degkwitz, Khann et Chu, Karelitz, autre chose que la valeur d'un apport com-

plémentaire, quand toujours à leur base transparaît l'esprit fondamental de la découverte de Nicolle et Conseil. Bien plus, elle n'appelle pas seulement la préférence dans l'ordre théorique, mais s'impose et force sa place dans l'état actuel du régime hygiénique dans notre pays.

S'imprégner de cette vérité pour un médecin, c'est reconnaître l'importance du secours qu'il peut attendre. Mais aussi est-ce à lui maintenant à étendre la portée de l'arme prophylactique nouvelle. Sa pratique comportera, en présence de l'endémo-épidémie rougeoleuse, la science de l'indication et la connaissance des formes cliniques que suppose la parfaite exploitation de la séro-prophylaxie antimorbilleuse.

Par ailleurs nous apparaît le double rôle du médecin de milieu hospitalier en matière de lutte antirougeoleuse. L'hôpital réalisera d'abord la prévention de ses services, la prévention de ceux qui, de près ou de loin, ont couru le risque d'une contamination, soit par un séjour dans cet hôpital, soit par leurs liens de parenté, etc., avec ceux qui sont ou ont été hospitalisés. L'hôpital, ensuite, veillera à récolter tout le sérum possible devenant de ce fait un Centre de distribution, et réalisera l'organisation de ce Centre. Dans cette réalisation résident de sérieuses difficultés. Ce ne sont pas les seules. Il y a lieu en effet de douter que puisse facilement être effectuée la liaison efficace et raisonnable entre le Centre pourvoyeur et tous ceux qui devraient y faire appel. Pour bien établir la continuité de cette chaîne, il faut :

— D'abord que le médecin soit averti de tout cas de rougeole survenu dans sa circonscription ;

— Que le médecin apprécie rapidement le degré d'extension possible de la maladie depuis l'apparition jusqu'à sa venue ;

— Qu'il juge de la gravité et du genre de l'épidémie ;

— Qu'il puisse enfin faire appel avec la certitude d'une réponse rapide à un Centre de son choix.

Ces conditions ne sauraient être réalisées parfaitement que si ce même médecin était averti évidemment du moyen d'action dont il pourrait disposer, mais aussi, peut-être, s'il avait l'assurance de garder la direction du traitement et l'entière liberté dans son action. C'est ainsi que le médecin pourra établir le lien, dont on espère la plus grande souplesse, entre l'organisme central pourvoyeur et la cellule élémentaire dont la Santé est à sa charge.

Que ces données puissent être déterminantes de son devoir.

CONCLUSIONS

1° La rougeole, bien que très souvent considérée comme une maladie banale et familière, peut amener des complications graves et mettre le sujet en état d'anergie. Il est donc nécessaire de rechercher les moyens de la combattre.

2° Les travaux de Nicolle et Conseil sur les sérums de convalescents sont à la base de toutes les méthodes prophylactiques actuellement employées. Ils ont permis de faire une prophylaxie passive qui jouit encore de la préférence dans le domaine pratique.

3° La difficulté de se procurer en quantité suffisante le sérum de convalescents a fait chercher ailleurs le moyen d'obtenir des immunisines, d'où l'apparition d'un grand nombre de méthodes tant passives que mixtes, parmi lesquelles on retiendra surtout la méthode de Karelitz.

4° On a également tenté des essais de prophylaxie purement active, mais ces méthodes ne sont pas encore suffisamment au point pour être admises dans la pratique clinique.

Clermond-Ferrand :
le 17 Janvier 1941.

Vu :
LE DOYEN DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE STRASBOURG :
André FORSTER.

Vu et Approuvé :
LE PRÉSIDENT
DU JURY DE LA THESE :
André FORSTER.

Vu et permis d'imprimer :
POUR LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE STRASBOURG :
DANJON.
Vice-Président du Conseil de l'Université de Strasbourg.

BIBLIOGRAPHIE

1° *Séro-prévention.*

Ch. Nicolle et Conseil. — Pouvoir préventif du sérum d'un malade convalescent de rougeole. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 12, IV, 1918.

— Prévention de la rougeole au moyen de l'inoculation du sérum ou du sang complet de convalescents. *Rev. Tunisienne des Sc. Méd.,* III et IV, 1920.

Degkwitz. — Recherches sur le sérum de convalescents. *Zeitschr. f. Kinderheil.,* 1920, t. XXV, p. 134.

Ch. Nicolle et Conseil. — *Arch Inst. Past. Afr. Nord,* 1921.

Degkwitz. — Prophylaxie systématique de la rougeole. *Montaschr. f. Kinderheil.,* V, 1921.

Zchau. — Notre expérience du sérum de convalescents. *Münch. Med. Woch.,* 1921.

P.-L. Marie. — Recherches récentes sur la rougeole. *Presse Médicale,* 27, V, 1922

Nobécourt et Paraf. — *Presse Médicale,* 10, VI, 1922.

Debré et Ravina. — La rougeole modifiée par l'injection préventive de sérum de convalescents. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 9, II, 1923.

Harvier, de Brun, Decourt. — Résultats d'un essai de sérothérapie préventive antimorbilleuse. *Bull. Soc. Péd.,* 20, III, 1923.

Weill, Bertoye, Sedaillan. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon,* 4, XII, 1923.

Pierre Joannon. — « Les bases de la prophylaxie antimorbilleuse ». *Thèse* de Paris, 1924.

Zingher. — Sang total, plasma et sérum de convalescents dans la prophylaxie de la rougeole. *Journ. Amer. Med. Ass.,* 12, IV, 1924.

Debré et Joannon. — « La Rougeole », 1926.

John A. Toomey. — *Amer. J. Dis. Child.,* IX, 1926.

S. Karelitz et S. Levin. — *Amer. J. Dis. Child.,* III, 1927.

Piero Brusa. — Prophylaxie de la rougeole par le sérum de convalescents et causes d'insuccès. *Riv. di Clinica Ped.,* 1929.

Guy Fric. — « La Prophylaxie de la Rougeole chez le nourrisson par le Sérum de Convalescents d'après une statistique des Enfants Assistés ». *Thèse* de Paris, 1932.

L. Benzaquen. — Prophylaxie et traitement de la rougeole. *Presse Médicale,* 5, IV, 1933.

Cassoute et Monthus. — *Presse Médicale,* 20, XI, 1935.

Stillmunkes. — « Les Sérums de Convalescents », 1937.

Bazan et Sujoy. — *Prensa Med. Argentina,* II, 1938.

Marg. E. Zola. — « Prophylaxie des Maladies contagieuses dans les milieux hospitaliers ». *Thèse* de Paris, 1939.

E. Loewenberg. — *Journ. de Méd. Paris,* n° 1, janvier 1940.

Ada Charache. — *Médecine Infantile,* n° 5, 1939.

2° *Séro-atténuation.*

Debré et Ravina. — La rougeole modifiée par l'injection préventive du sérum de convalescents. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 9, II, 1923.

Regan. — *Journ. Am. Méd. Ass.,* XI, 1924.

Z. Kahn et J. Dalsace. — Un cas de rougeole atténuée par l'injection préventive de sérum de convalescent. *Arch. Méd. Enf.*, t. XXVII, 1924.

Debré, Bonnet, Broca. — Séro-atténuation et immunité vis-à-vis de la rougeole. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930.

3° *Prévention par le sérum d'anciens rougeoleux.*

Rietschell. — Sur la prévention de la rougeole par des injections prophylactiques de sérum de sujet normal. *Deutsche Med. Woch.*, 2, XI, 1923.

Godlewski. — Le sérum paternel. Observations cliniques et épidémiologiques de ses effets immunisants dans la rougeole. *Journ. Méd. Franç.*, X, 1923.

Godlewski. — « Le sang familial immunisant ». *J. Méd. Franç.*, 1925, XIV, p. 112.

Cros-Decam. — « La prévention de la rougeole par le sang ou le sérum d'anciens rougeoleux ». *Thèse de Paris*, 1926.

W. E. Crosbie. — *Brit. Med. Journ.*, 7, V, 1938.

L. R. Lempiere. — *Brit. Med. Journ.*, 3, VI, 1939.

4° *Prévention par le sang total d'anciens rougeoleux.*

Lesné. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, IV, 1925.

Cruchet et Clarac. — A propos de l'hémoprémunition contre la rougeole. Les doses de sang total à employer. *Journ. Méd. Bordeaux*, V, 1936.

Karelitz. — *J. Pediat.*, VIII, 1938.

T. D. Culbert. — *Brit. Med Journ.*, X, 1938.

5° *Prophylaxie par la fraction globuline*

Levitas. — Traitement, modification et prévention de la rougeole par l'emploi d'immuno-globulin. *Journ. Méd. Amér. Assoc.*, VIII, 1935.

Goldstein, Hyman, Eisenoff. — *Am. Journ. Dis. Child.*, I, 1937.

S. Karelitz. — Prophylaxie de la rougeole par la globuline provenant du sérum humain d'adultes immunisés. *Rev. de Méd. Paris*, IV, 1938.

6° *Immunisation par le sang de placenta.*

J. Salazar de Souza. — *Arch. Méd. des Enfants*, mai 1936.

Karelitz, Greenwald, Klein. — Liquide placentaire dans la prophylaxie de la rougeole. *Journ. Pédiat.*, II, 1937.

7° *Prophylaxie par les extraits placentaires.*

Mac Khann et F. T. Chu. — Emploi de l'extrait placentaire dans la prévention de la rougeole. *Am. Journ. Dis. Child.*, III, 1923.

F. T. Chu et C. Y. Chou. — *Chineese Med. J.*, IV, 1936.

Goldstein, Eisenoff, Blauner. — Emploi de l'immun-globuline dans la prophylaxie de la rougeole. *Am. Journ. Dis. Child.*, I, 1937.

C. F. Mac Khann. — Application immunologique d'extrait placentaire. *New-England Med. Journ.*, 18, III, 1937.

V. Moeller. — *Monat. F. Kinderh.*, 1937.

Rohr. — Prophylaxie de la rougeole par l'extrait de placenta. *Deutsche Med. Woch.*, III, 1938.

H. G. Peters. — *Zeitschr. f. Kinderh.*, 1938.

8° *Immunisation active selon Ch. Hermann.*

Ch. Hermann. — Immunisation contre la rougeole. *Arch. de Pédiat.*, juillet 1915.

Ch. Hermann. — *New-York State J. of Med.*, II, 1929.

9° *Séro-vaccination de la rougeole.*

Richardson et Connor. — *Journ. Amér. Méd. Assoc.*, IV, 1919.

Comby. — Traitement préventif de la rougeole. *Arch. Méd. Enf.*, 1922.

Nicolle et Conseil. — Acquisitions nouvelles sur la rougeole. Vaccination préventive. *Bull. Acad. des Sciences*, VII, 1923.

10° *Prophylaxie par les vaccins.*

Hiraishi et Okamoto. — De l'inoculation prophylactique contre la rougeole. *Japan Med. World.*, 1921, t. I, p. 10.

Caronia. — Recherches sur l'étiologie de la rougeole. *Presse Médicale*, X, 1923.

M. B. Sindoni. — *Pediatria*, II, 1925.

Mayer. — *Monat. f. Kinderh.*, XII, 1925.

Attilio. — *Pediatria*, I, 1926.

P. Fonteyne. — Quelques essais de vaccination contre la rougeole. *Bruxelles Méd.*, VII, 1929.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

Chapitre I. — Méthode de Nicolle et Conseil 19

1° Historique de la méthode 20
2° Principe de la méthode 25
3° Technique de la méthode 29

Chapitre II. — Méthode de Rietschell-Degkwitz. . . . 37

1° Prophylaxie par sérum d'ancien rougeoleux . . 37
2° Prophylaxie par le sang d'ancien rougeoleux. 42

Chapitre III. — Immunisation par le sang de placenta et méthodes dérivées 45

1° Sang placentaire 45
2° Extraits globulins placentaires 49
3° Globulins d'immun-sérums d'adultes 52

Chapitre IV. — Les méthodes de prophylaxie active 59

1° Méthode de Hermann 60
2° Sérovaccination 61
3° Vaccination par doses diluées 63
4° Vaccination par virus atténué 63

Chapitre V. — Indication et choix de la méthode. . 65

CONCLUSIONS 71

BIBLIOGRAPHIE 73

BOSC Frères, M. & L. RIOU
Imprimeurs Editeurs
42, Quai Gailleton
— — LYON — —